

VEHICLE**Publication number:** JP53127553**Also published as:** BE865923 (A)**Publication date:** 1978-11-07**Inventor:** TAKEO KIMIHIKO; AOYANAGI TETSUYA; TAMADA AKIMITSU**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:****- international:** A61K9/20; A61K47/38; A61K9/20; A61K47/38; (IPC1-7): C08L1/02**- european:** A61K9/20H6F2; A61K47/38**Application number:** JP19770041545 19770413**Priority number(s):** JP19770041545 19770413**Report a data error here****Abstract of JP53127553**

PURPOSE: A vehicle for tablets capable of high-speed direct compression, reducing the variations in tablet weights and principal ingredient contents, and improving the elution speed, comprising a white powdered fine crystal cellulose aggregate having specified apparent specific volume, an angle of repose, residue on sieve, and apparent specific volume in tapping.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭53-127553

⑬Int. Cl.²
C 08 L 1/02

識別記号

⑭日本分類
25(1) E 1

庁内整理番号
6122-47

⑮公開 昭和53年(1978)11月7日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全9頁)

⑯賦形剤

⑰特 願 昭52-41545
⑱出 願 昭52(1977)4月13日
特許法第30条第1項適用 昭和52年2月1日
発行「新製品結晶セルロース「アビセル®」
PH-301参考資料」に発表
⑲發明者 竹尾公彦
延岡市旭町6丁目4100番地 旭
化成工業株式会社内

⑳發明者 青柳哲也
延岡市旭町6丁目4100番地 旭
化成工業株式会社内
玉田暁光
延岡市旭町6丁目4100番地 旭
化成工業株式会社内
㉑出願人 旭化成工業株式会社
大阪市北区堂島浜一丁目2番6
号
㉒代理人 弁理士 清水猛

明細書

1 発明の名称

賦形剤

2 特許請求の範囲

リンター、バルブ、再生繊維等のセルロース質を酸加水分解あるいはアルカリ酸化分解して得られる平均重合度60乃至375の白色粉末状微結晶セルロース集合体であつて、見掛比容積が1.6～3.1cc/g、安息角が35～42度、200メッシュ留分が2～80重量%であり、かつタツビング見掛比容積が1.40cc/g以上であることを特徴とする賦形剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤に用いられる医薬品用賦形剤に関するものである。

さらに詳しくは、高速直打を可能にし、錠剤重量バラツキと主薬含量バラツキを低減し、併せて錠剤崩壊速度を高めて溶出速度を向上させる錠剤用賦形剤に関するものであり、カプセルに充填さ

れる混合粉体の混合度と混合速度を高め、カプセル充填重量バラツキを軽減し、充填量を稼ぐと共にカプセル製剤の崩壊時間を短縮し、併せてカプセル製剤の崩壊時間の経時的な増加をも防止する機能を有する新規なカプセル剤用賦形剤に関するものである。

また、散剤中の主薬含量バラツキを軽減し、混合粉体の流动性を高めて易分包性、易服用性をもたらすような散剤用賦形剤に関するものであり、造粒に際し少ない結合剤量しか必要とせず、それにもかゝわらず、得られる顆粒の強度を高めて微粉化を防止し、かつ優れた崩壊性をもたらすような細粒剤および顆粒剤用賦形剤に関するものである。

従来、医薬品固形製剤を製錠する場合、顆粒圧縮法と直打法の二通りの製剤方法があつたが、最近では、トータル製剤コストの低さの理由で、直打法が固形製剤の主流となつてゐる。この直打法の技術の波は、その製造設備である打錠機自体の発達をも促し、ターン・テーブル回転数の大きさ

高速直打機の出現を生んだ。

ところが、この生産性アップを狙つた高速直打機で直打を行なう場合、従来の賦形剤には、(1)流動性が乏しく、(2)嵩が高く、(3)短い圧縮時間では充分な錠剤強度が得られず、(4)粉塵発生量が大であるというようを不都合な点があり、折角の高性能直打機も、その能力を充分発揮するには到つていかない。

一方、J.G.M.P.の発効や医薬品総見直しの動きと呼応して、医薬品の有効性、信頼性に対して厳しい評価がなされようとしており、(1)錠剤の重量バラツキを小さく抑え、さらに(2)錠剤中の主薬含有量バラツキを小さくする努力がなされている。

これを解決するには、薬効成分(以下主薬と称す)に対して添加混合される賦形剤の見掛け密度を大にして、さらに秀れた流動性をもつようにしてやればよいのであるが、直打用賦形剤として満足なものは存在しなかつた。

たとえば、代表的な直打用賦形剤である乳糖は、それ自体の見掛け密度は大きくて主薬の密度に近く、

- 3 -

し、さらに次のような特性を有するものでなければならない。

まず、直打用賦形剤として重要な成形能力を賦与するには、銅安液法により測定される平均重合度が60～375の範囲にあることが必要である。平均重合度(以下DPと称する)が60未満では、成形性が乏しく、キャッピングし易い粉体を与え実用的でない。またDPが375を超えると、細維性が現われ、後で規定する高流動性、嵩密度のものが得られない。

見掛け比容積は、後述する試験法により測定されたとき、 $1.60 \text{ cc/g} \sim 3.10 \text{ cc/g}$ の範囲内にあるべきである。 3.10 cc/g を超えると粉体の嵩が高く、高速直打には不適であり、 1.60 cc/g 未満では、主薬の比重には近くなるが、あまりに緻密化して、圧縮成形時の塑性変形量が小さくなり、粒子同士のからみ合いも少なくなつて、キャッピングし易い成形能力の乏しい粉となる。

粉体の流動性を表わす尺度の一つである安息角は、円錐堆積法により測定されるとき、 $35 \sim 42$

- 5 -

特開昭53-127553(2)

流動性についても、結晶乳糖であれば頗る良好であるが、成形能力に乏しく、製剤後の錠剤は実用に供しえない。流動性を高めるためには、シリカ微粉末等があるが、多量添加すると打錠時に錠剤のキャッピング、ステイツキングを招き易く、また、微粉故に粉塵の発生を伴い使いにくい欠点がある他、配合粉体の嵩を逆に高める結果を招く、この他、リン酸カルシウム等の無機質賦形剤は、流動性も良好で見掛け密度も大であるが、高速直打するとキャッピングを生じ易く、また、無機質であるから打錠機の臼杵の磨耗が早く実用的でない。

以上のことから、成形能力に富み、嵩が小さくて(見掛け密度が大で)、流動性に富み、さらには直打法のメリットである速崩壊、速溶出をも可能にするような直打用賦形剤の出現が待たれていた。

本発明でいう微結晶セルロース集合体とは、リンター、パルプ、再生細維等のセルロース質を酸加水分解あるいはアルカリ酸化分解して得られるものであつて、 $60 \sim 375$ の範囲の平均重合度を有する白色粉末状微結晶セルロース集合体を指

- 4 -

度の範囲にあるべきである。微結晶セルロース集合体の安息角が35度未満では、確かに配合粉体の流動性は著しく向上し、ホッパーからの流出も円滑となるが、流動性が良すぎるため、かえつてホッパー内の分離偏析を生じ、主薬含量バラツキ低減には貢献しない。安息角が42度を超えると、流動性が不足してホッパー内のブリッジを生じ、ホッパーからの医薬品組成物の流出が阻害されて、錠剤重量変動も大きく高速直打は不可能である。

微結晶セルロース集合体の粒度は、篩分法により測定した場合、 200 メッシュ留分は $2 \sim 20$ 重量%の範囲でなければならない。 200 メッシュ留分が2重量%未満では、粉体の流動性が乏しくなり、安息角42度以下が達成されず、また打錠工程等で粉塵の発生を大にする。 200 メッシュ通過分が80%を超えると、粉体が疎大化して流動性は増すが、圧縮成形時の成形性が損われる。

微結晶セルロース集合体のタッピング見掛け密度が 1.40 cc/g 未満では成形性が損われる。タッ

ピング見掛け比容積の上限は、見掛け比容積の上限 $3.1 \text{ cc}/\text{g}$ の値で縮られるが、この値以下であれば何ら支障はない。

錠剤と並んで代表的な医薬品製剤の一つであるカプセル製剤は、製造設備投資が小さくて済むこと、美麗で商品価値が高いこと、服用後の薬効発現が他の固形製剤、たとえば、錠剤に比して一般に速かであること等の理由から、最近増加の傾向にある。

また、カプセル製剤を生産する機器設備も改良され、生産性を高めるために高速カプセル充填機も開発されてはいるが、その機械性能にマッチするような秀れたカプセル充填助剤が存在しないために、その機能が充分發揮されないままである。

一方、カプセル製剤を服用する際のことを考慮すると、大型のカプセル製剤は服用するのに抵抗感を覚えるし、また製造販売する側からも、カプセル製剤の小型化は、生産性向上、包装費合理化、輸送コストの低減など好ましい材料を与えてくれるが、現実的には、カプセル剤の小型化には種々

- 7 -

る粉体はスクリニーにきしみを与えるし、流動性を損う。コンプレス型においてもノズルとスピンドル間隙から漏れて付着し、スピンドルの上下運動の際摩擦熱が生じ、長時間運動を不可能にする。大きすぎる粒子はコンプレス型の場合、ノズルから充填途中でこぼれたりして充填重量のバラツキを生む。粉体の成形能力は、主としてコンプレス型充填機の場合に必要な物性であるが、これも充填重量バラツキの大きさに影響を与える。

以上の設備的な問題の他に、カプセル充填される配合粉体を調整する際、配合粉体の均一混合度を高めることも製剤学的に重要なことである。何故ならば、いくら同一重量充填しても、充填された粉体中で薬効成分（主薬）濃度のバラツキが大であつては意味がないからである。したがつて、如何に混合速度を高め、かつ混合度を高めるかは重要な条件となる。

他方、カプセルが製剤された後のことを考えると、カプセル剤は製造直後では、その崩壊時間も短かく、アベイラビリティー的に秀れているが、

特開昭53-127553(3)の困難がつきまと。それは主として原料粉体の、(1)嵩（見掛け比容積）、(2)流動性、(3)粒度、(4)表面特性、(5)成形能力に關係している。

カプセル製剤は粉体を扱う他の医薬品製造設備がそうであるように、充填される粉体は重量よりもむしろ容積計量されるのが通常である。したがつて、嵩の低い粉体ほど一般的には充填重量が多く稼ぐことができ、カプセルの小型化が可能となる。カプセル製剤の充填方式には種々の形式、たとえば、オーガー型、ディスク型、コンプレス型等があるが、いずれにしても粉体の流動性は重要な特性で、たとえば、オーガー型の場合、オーガーの動きにより円滑にカプセルに充填されなければならないし、ディスク型のものゝ場合は、自重で自由運動により充填されねばならない。また、コンプレス型の場合は、ノズルが打ち抜いた穴を無理なく完全に別の粉が埋めなければならない。以上のように、粉体の流動性はあらゆる充填方式で最も重要な特性の一つである。粉体の粒度もまた重要な特性で、オーガー方式の場合、細かすぎ

- 8 -

長期間放置されると、ゼラチンカプセルから透湿し内容物が吸湿したりして固化し、崩壊時間は増加する。製造直後と長期間放置後とで生ずるこのような崩壊速度の差は、医薬品たるカプセル製剤のアベイラビリティの変化をもたらし好ましくない。

微結晶セルロース集合体の粉体物性とカプセル製剤との関係について述べると次の通りである。粉体の見掛け比容積が $3.1 \text{ cc}/\text{g}$ を超えると、流動性が損われると同時に嵩高くなり、カプセル充填重量を大きく稼ぐことができない。 $1.6 \text{ cc}/\text{g}$ 未満では、充填量アップと流動性アップには貢献するが、圧縮性を殆んど失つてしまう。したがつて、流動性、圧縮性を高め、かつ充填重量も高めるには、 $1.6 \sim 3.1 \text{ cc}/\text{g}$ の範囲が必要である。

粉体の安息角が 42° 度を超えると、カプセル充填用配合粉体の流動性が悪化し、充填重量バラツキを大きくするし、粉体の充填性が悪くなり、充填量を稼げない。

粉体粒度は 200 メッシュ留分が $2 \sim 80$ 重量

- 9 -

であることが必要であるが、200メッシュ留分が80重量%を超えると、コンプレス型充填機の場合、圧縮性が悪くなり、かつノズルからの粉体のこぼれが多くなつて重量バラツキを大にするし、ディスク型の場合、充填に際しバイブレーターを掛けると、主薬と充填剤の分級の原因となる。一方、200メッシュ留分が2重量%未満では、微粉すぎてディスク型充填機の場合は、カプセルをディスクの間隙を埋め、カプセルの円滑な脱着を妨げるし、コンプレス型の場合は、スピンドルとノズルの間隙を埋め、スピンドルの円滑な上下運動を妨げ、重量バラツキを大きくして好ましくない。

タッピング見掛比容積が1.40cc/g未満では、コンプレス型に必要な、ほどよい成形性が損われ、圧縮圧力を高めてやらなければならなくなり、そのため得られるカプセル剤の崩壊時間は長くなる。タッピング見掛比容積の上限は、充填性能面からの制約ではなく、他の粉体物性を最適条件範囲に選べば自ずと定まるが、通常の場合、2.60cc/g

- 11 -

た顆粒ないし錠剤の崩壊性を大幅に改善できることである。これらの効果は、微結晶セルロース集合体の平均重合度が60~375、特に70~160の範囲で、200メッシュ留分が2~80重量%、好ましくは10~30重量%のときに最大限発揮された。また、見掛比容積値は造粒に必要な結合剤量を左右し、低い見掛け比容積値を示す微結晶セルロース集合体ほど、少ない結合剤量による造粒を可能にするが、顆粒の強度と崩壊性を尺度にとると、1.6~3.1cc/g、好ましくは1.9~2.6cc/gの範囲のものが最も効果的であった。

実施例 1

市販DPバルブ1kgを細断し、10%塩酸溶液中で、105°C 20分間加水分解して得られた酸不溶性残渣を沪過洗浄し、風乾後、通常のハンマーで解砕し、50メッシュの篩で粗大物を除き、平均粒度35μ、白色度90、DP180、見掛け比容積2.78cc/g、タッピング見掛け比容積1.90cc/g、200メッシュ留分が2.2重量%、

- 13 -

以下である。

本発明による賦形剤は散剤に応用すると、ほどよい流動性と樹の故に分包作業を容易にする。また散剤製造時にあたつて、薬効成分（主薬）や他の賦形剤との混合性がよく、短時間混合で主薬濃度の均一化を保証する他、長期保存試験に付しても固結することなく、配合粉体をサラサラした状態に保つことができる。これらの散剤に応用した場合の利点は、見掛け比容積が1.6~3.1cc/g、好ましくは2.2~2.6cc/g、安息角が35~42度、好ましくは38~41度、200メッシュ留分が2~80重量%、好ましくは15~60重量%であるような微結晶セルロース集合体を用いたとき顕著に発揮される。

本発明による賦形剤の大きな特長は、これを湿式造粒法に応用した場合（すなわち、湿打法による錠剤、細粒剤、顆粒剤、顆粒充填カプセル剤が最終製品形態となる）、少ない結合剤量で造粒でき、かつ顆粒の強度を高めて粉化を防止し、さらに従来のセルロース質賦形剤で最大の欠点であつ

- 12 -

安息角41度の微結晶セルロース集合体(A)600gを得た。

実施例 2

市販DPバルブ1kgを細断し、1%硫酸溶液中で加圧下115°C 35分間加水分解して得られた酸不溶性残渣を沪過洗浄し、風乾後、ハンマーで解砕し、50メッシュの篩で粗大物を除き、平均粒度36μ、白色度90、DP390、見掛け比容積3.33cc/g、タッピング見掛け比容積2.41cc/g、200メッシュ留分が25重量%、安息角47度の微結晶セルロース粉体(B)700gを得た。

実施例 3

市販KPバルブ1kgを細断し、1%塩酸溶液中で、加圧下120°C 30分間加水分解し、得られた酸不溶性残渣を沪過洗浄し、風乾後、ハンマーで解砕し、60メッシュの篩で粗大物を除き、平均粒度32μ、白色度92、DP130、見掛け比容積1.96cc/g、タッピング見掛け比容積1.58cc/g、200メッシュ留分が17重量%、安息

- 14 -

角35度の微結晶セルロース集合体(C)650gを得た。

実施例4

レーヨン糸タズ1kgを細断し、1%硫酸溶液中で105°C 120分間加水分解し、実施例3の方法で製品(D)を得た。このものは、平均粒径20μ、白色度88%、DP40、見掛比容積1.40cc/g、タッピング見掛比容積1.32cc/g、200メッシュ留分が5重量%、安息角34度の微結晶セルロース集合体であり、収率は52%であつた。

実施例5

市販の局方結晶アスコルビン酸(安息角39度)800g、市販のDMV常用乳糖95g、微結晶セルロース集合体(A、B、C、D)をそれぞれ100g、ステアリン酸マグネシウム5gを、50ml容V型ブレンダーで25分間混合し、薬水製作所製RT-S22-T35型高速直打機で、8mmφ12Rの杵を用い、30rpmの速度で打錠成形した。結果は表1の通りである(錠剤重量220mg)。

- 15 -

(1)組し、Dはすべてキャッピングを生じた。

(2)A~Cの錠剤硬度は3~4kgであつた。

見掛比容積が3.33cc/gと大きく、同一充填量を得るために下杵の深さを深くする必要のあるBは、高速直打すると重量変動が大となり、好ましくない結果を与えた。なお、比較対照例として用いた市販の賦形剤(旭化成工業株式会社製アビセルPH-101)は見掛比容積が3.3cc/gと高く、満足ではなかつた。

実施例6

実施例5で使用したアスコルビン酸を用い、実施例1および実施例4で得たAとDの微結晶セルロース集合体を用いて表3の処方を配合した。

表 3

組成	MCC	SL8	配合粉体安息角
1 1000g	990g	10g	36度
2 1000g	990g	10g	35度

(註)SL8:ラウリル硫酸ナトリウム末

実施例1の方法に準じて連続打錠を行なつたが、組2は成形圧力を高くするとキャッピングを生じ

表 1

試料名	配合粉安息角	錠剤重量	バラツキ	錠剤硬度	崩壊度
A	39度	1.1g		4.0kg	<30秒
B	43度	3.0g		4.2kg	180秒
C	36度	0.8g		3.9kg	<15秒
D	36度	0.8g (n=20)		キャッピング (n=20)	—

見掛比容積が大で、安息角の大きな試料Bは、錠剤重量バラツキが軽減されず、3%と大きな値を示した。DPが小さく見掛け比容積が小さすぎる試料Dは、圧縮性が悪くキャッピングを起した。また、試料AおよびBの崩壊時間は極めて短かつた。

実施例6

実施例5の処方を用い、打錠速度を変えて錠剤を成形した。評価尺度には錠剤重量バラツキ(平均重量220mg、n=20)を用いた。

表 2

ターンテーブル回転数 (rpm)	20	30	40	50
試料A	0.8%	1.0%	1.1%	1.3%
〃B	2.4	3.0	5.2	7.2
〃C	0.8	0.8	0.9	1.2
〃D	0.8	0.8	0.8	0.9
アビセル	2.1	2.8	4.5	4.9

- 16 -

るので、ほとんど圧を掛けずに軽く圧縮し、錠剤排出口より錠剤(硬度約2kg)を経時的にサンプリングした。得られたもろい錠剤を500ml容三角フラスコ中に精秤し、純水300mlを加え、密栓してシェーカーを用いて120分間振盪した後、0.2μ孔径のメンブランフィルターを介して沪過し、適宜稀釈された抽出液の吸光度を、島津ボニロム分光光度計スペクトロニック880UVにより波長245nmで測定し、検量線法により主薬含量の測定を行なつた。測定結果を表4に示す。なお、予備実験の結果、回収率はほぼ100%であつた。

表 4 (n=5の平均値)
主薬含量(%)

組成	理論値	スタート	10分	20分	30分	40分
1	50.0%	49.7% (σ=0.75)	49.9% (σ=0.81)	50.1% (σ=0.70)	50.1% (σ=0.77)	49.8% (σ=0.82)
2	50.0%	50.1% (σ=0.91)	50.5% (σ=1.1)	52.2% (σ=1.3)	50.7% (σ=2.2)	48.3% (σ=3.5)

以上の如く、流动性の良すぎる微結晶セルロースは、ホッパー内部での死出過程でかえつて分

- 17 -

離を生じ、スタート当初は理論値に近い主薬含量が得られるが、経時的に主薬濃度が高くなり、主薬含量バラツキも大きくなり、製剤後期では主薬濃度が理論値よりも低い値を示し、変動の大きいことが観察された。

実施例 8

市販 D P バルブ 1 Kg を細断し、0.3 % 塩酸溶液中で、加圧下 110 °C × 25 分間加水分解し、得られた酸不溶解残渣を沪過洗浄した後、13 % 固形分濃度のスラリーとし、二流体ノズルを用い、流量 5 l / Hr、熱風温度 180 °C、排風出口温度 86 °C の条件で噴霧乾燥し、試料 E を 700 g 得た。

試料 E をポールミルに投入し、粉碎時間を変えて粒度を変化させ、そのとき得られる粉体の安息角と見掛け比容積を測定したところ、表 5 に示すとおりであつた。

表 5

処理時間	200 メッシュ留分	安息角	見掛け比容積
0 分	82 %	44 度	3.70 cc/g
5 分	70 %	41 度	3.78 cc/g
15 分	20 %	41 度	2.22 cc/g
30 分	5 %	42 度	2.01 cc/g
60 分	全 通	45 度	1.86 cc/g

- 19 -

実施例 11

市販 E P バルブを細断し、2.0 % 硫酸溶液中で（浴比 1.5）、加圧下 125 °C で種々の時間加水分解し、酸不溶解残渣を沪過洗浄し、60 °C × 10 時間熱風乾燥したものをハンマー ミルで粉碎し、50 メッシュで粗大粒子を予め除去し、次の試料を得た。なお、ハンマー ミル粉碎の供給速度と排出スクリーン孔径を調節して試料の粉碎度合を変化させた。

表 7

試 料	J	K	L	M
加水分解時間(分)	5	10	25	80
見掛け比容積(cc/g)	3.50	3.00	2.53	1.89
タッピング見掛け比容積(cc/g)	2.42	2.01	1.72	1.52
安息角(度)	45	42	38	43
200 メッシュ(%)	48	32	15	<2.0
D P	390	240	140	138

実施例 12

レーヨンくず糸 1 Kg を細断し、0.3、0.6、1.2 % の塩酸溶液中で（浴比 1.3）、100 °C × 40 分間加水分解を行ない、温水で洗浄沪過あるいは

実施例 9

精製リンター 1 Kg を充分にほぐし、0.8 % 塩酸溶液中で、加圧下 120 °C × 5 分間加水分解した後、得られた酸不溶解残渣を沪過洗浄し、風乾後、奈良式自由粉碎機（M-2型）で 1.3 Kg / Hr の速度で粉碎し、50 メッシュで粗大粒子を除去したところ、平均粒度 32 μ、D P 160（銅安液法による平均重合度）、見掛け比容積 2.3 cc/g、タッピング見掛け比容積 1.71 cc/g、安息角 39.5 度、200 メッシュ留分が 13 % であるような自由流動性白色粉末（F）を得た。

実施例 10

実施例 9 と同じ条件で得た反応精製終了後のリンター風乾物を、セイシン企業製マイクロジェット粉碎機 F 88 型機により、エアー量および粉体供給量を調節して、次のような粉体物性を有する試料を作製した。

表 6

試 料	G	H	I
見掛け比容積(cc/g)	3.32	2.90	1.93
タッピング見掛け比容積(cc/g)	2.30	1.94	1.60
安息角(度)	44	42	45
200 メッシュ(%)	23	19	1.8

- 20 -

デカンテーション法により洗浄した後、0.6 % および 1.2 % 溶液中で加水分解したものは、固体分濃度 1.5 % でコロイドミル（クリアランス 25 / 100 ミルス）にかけ、吸引沪過後、風乾し、実施例 2 のジェットミルで粉碎した。得られた試料の特性は次の通りである。

表 8

試 料	N	O	P	Q	R
塩酸濃度(%)	0.3	0.6	0.6	1.2	1.2
コロイドミル使用	—	—	使用	—	使用
見掛け比容積(cc/g)	2.01	1.92	1.89	1.76	1.74
タッピング見掛け比容積(cc/g)	1.83	1.74	1.63	1.42	1.35
安息角(度)	42	40	38	38	39
200 メッシュ(%)	10	9.2	7.3	5.1	2.5
D P	70	68	67	55	54

図面に示したホッパーに表 9 の組成の混合粉体を投入し、予め閉じていたホッパー排出口 1 を開き、粉体の流出状態を観察したところ次のようであつた。

- 21 -

試作充填剤名称	表 9	
	本発明賦形剤	微粉主薬添加量
F	600g (20%)	2400g (80%)
G	/	/
H	/	/
I	/	/
J	/	/
K	/	/
L	/	/
M	/	/
N	/	/
O	/	/
P	/	/
Q	/	/
R	/	/

(注) 微粉主薬：市販局方アスコルビン酸末
(安息角 58~60度)

自重により殆んどすべての仕込粉体が流出したのは F、H、K、L、N、O、P、Q、R の 9 種であつた。軽い微振動を与えれば流出したのは、G、I、M であり、J はホッパー内で何度もブリッヂを生じ、自由な流出が得られなかつた。

実施例 13

市販局方アスコルビン酸末 400g に本発明の

- 23 -

表 10 (単位 % ; 上段 = x, 下段 = R)						
混合時間	1 分	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分
資料 G	88	73	76	83	82	79
	(6)	(10)	(7)	(5)	(3)	(2)
〃 H	90	82	79	79	80	80
	(7)	(4)	(2)	(2)	(1)	(1)
〃 J	92	79	83	78	81	80
	(5)	(8)	(4)	(3)	(3)	(2)
〃 P	82	84	79	80	80	80
	(4)	(3)	(2)	(1)	(<1)	(<1)
〃 Q	81	83	79	80	80	80
	(3)	(2)	(1)	(<1)	(<1)	(<1)
〃 R	82	80	79	80	80	80
	(4)	(3)	(1)	(<1)	(<1)	(<1)

以上のように、見掛比容積が 3.1 cc/g より低く、安息角が 42 度以下のものは、混合開始後 10 分頃には均一混合のものが得られるのに対し、見掛比容積の高い G および J では約 60 分間を要し、混合速度が遅いことが明らかである。

実施例 14

ディスク型のカプセル充填機は、打錠機のメカニズムとその機構を同一にする。したがつて、高速度充填可能な粉体は、高速で回転する打錠機のターンテーブルの動きについて動き、かつ、可能な限り等しい重量の粉体がディスク (ディスク；カ

特開昭53-127553(7)
賦形剤 100g を加え、ステアリン酸 2.5g を添加した後、容量 1.5 L の S 字型ブレンダー中で混合テストを行なつた。混合試料を経時的に $\eta = 2$ の試料数で、ブレンダーの上方と下方から約 0.5 gずつサンプリングした。これから 0.2 g を精秤し、容量 500 mL の共栓付三角フラスコに投入した後、純水 400 mL を加え密栓して、約 120 分間シエーカーにより振盪した。得られた分散液を 0.2 mL のメンプラン・フィルターで沪過し、沪液から 2 mL をホールピペットで 100 mL 容メスフラスコに移し、純水を加えて水準線に合わせ、UV メーターを用い、波長 245 nm で検量線法により定量した。 $\eta = 2$ の試料検体から平均値 \bar{x} と範囲 R を計算し、使用したカプセル充填用賦形剤の混合速度と均一混合度につき比較検討した結果を表 10 に示す。

- 24 -

カプセル充填機の場合はカプセル本体の空孔) に充填されるものでなければならない。このディスク型カプセル充填機をシミュレートするため、菊水製作所製 RT-822-T35 型ロータリー打錠機を用い、ターンテーブルの回転速度をかえて充填テストを行なつた。用いた臼杵は 8 号臼、6 R、錠剤重量は約 280 mg である。なお、用いた配合処方は実施例 6 に準じて作製したが、ステアリン酸を外割で 0.5% 加えた。

表 11 (重量バラツキ CV 値 %)

打錠速度	10 rpm	20 rpm	30 rpm	40 rpm
F	1.9%	2.1%	2.3%	2.5%
G	2.6%	2.9%	3.8%	打錠できず
H	1.8%	2.2%	2.2%	2.4%
I	2.3%	3.2%	3.7%	打錠できず
J	3.2%	3.4%	7.8%	〃
L	1.8%	1.9%	2.0%	2.1%
M	1.8%	1.9%	2.2%	2.3%
Q	1.9%	1.8%	2.2%	2.2%
R	1.9%	1.9%	2.2%	2.3%

安息角が小さいものは、高速でターンテーブルが移動しても、充分粉は均一重量充填された。安息角が 42 度を越した G、I、J は高速 40 rpm

- 25 -

-303-

- 26 -

表 1.3 (充填重量をフリーにした場合)

カプセル充填助剤名	単味系充填重量 (mg)	主薬系充填重量 (mg)
J	148	181
K	160 (コントロール)	190 (コントロール)
L	185	196
M	212	219 (少しきしむ)
Q	220	225
R	219	224 (少しきしむ)

では粉がうまく充填されず、製剤できなかつた。なお、200メッシュ留分が2重以上よりも少いJ、Mは、成形された錠剤にステイツキングが見られた。これは臼と杵との摩擦が大であつたことを意味する。また、タッピング見掛け容積が小さすぎたRは、粉体の圧縮性が乏しくキャッピングを生じていた。

実施例 1.5

ZANASI LZ-64型により3号カプセルを用い、充填テストを行なつた。処方はカプセル充填剤単味系および粉碎アスピリン(安息角60度)500g、カプセル充填助剤600g、ステアリン酸マグネシウム5gの主薬混合系である。得られた結果を表1.2および表1.3に示す。

カプセル充填助剤名	表 1.2 (充填重量を揃えた場合)	
	単味系充填重量 バラツキ (±mg)	主薬系充填重量 バラツキ (±mg)
J	4.3	7.3
K	2.0	3.2
L	1.9	3.0
M	2.2	4.0 (少しきしむ)
Q	1.6	2.7
R	2.3	3.9 (少しきしむ)
平均充填量 (165±5g)		(190±10g)

- 27 -

カプセル充填助剤名	吸湿量 (g) ※	崩壊時間 (分)	
		(前)	(後)
J	2.67	24.0	>30
K	2.48	5.0	5.3
L	2.40	<5.0	<5.0
M	2.37	<5.0	<5.0
Q	2.36	<5.0	<5.0
R	2.36	15.0	15.7

※ゼラチンカプセルの吸湿量は除いてある。

実施例 1.6

実施例 1.5に連じてカプセル充填を行なつた。用いた空カプセルは3号カプセルで、充填量150～230mgの範囲で充填したが、試料K、L、M、Q、Rは230mgまで充填可能であつたが、Jは200mgどまりであつた。なお、試料K、L、M、Q、Rは、4号カプセルを用いても200mgの充填が可能で、カプセルの小型化が可能であつたが、Rは過剰圧のため崩壊が悪化した。

実施例 1.7

表1.5の処方で配合した粉体を5ℓ容V型ブレンダーで30分間混合し、10ℓ容ニーダーに移

表1.2で充填バラツキの小さかつたK、L、Qは、充填速度を高めて700cap/Hr→10000cap/Hrとしても、充分小さな重量バラツキで充填を可能にした。微粉が多く充填の際スピンドルにきしみを与えたMとRは、高速充填ではますますきしんで、重量バラツキも大であつた。

なお、表1.2で得た試料を40℃72%RHの相対湿度下に2週間放置し、崩壊テスト前後のカプセル製剤の吸湿量と崩壊度変化を測定した。崩壊液は37℃の水を用いた。

- 28 -

した後、所定量の結合液を加えて20分間練合した。得られた調湿混練物を横型押出し機にかけ、孔径1mmのスクリーンから押出して湿颗粒を作成した。これを60℃で10時間熱風乾燥し、颗粒水分を2%程度に調節し、12メッシュ筋と60メッシュ筋で整粒し乾燥颗粒を得た。

処方名	賦形剤の種類	賦形剤の添加量	常用乳糖	1%MC溶液添加量
1	A	400g	1600g	1600g
2	B	400	1600	1760
3	C	400	1600	1550
4	D	400	1600	1600

得られた乾燥颗粒をJP8局方に崩壊試験したところ($n=6$)、それぞれ3.1分、10.9分、2.5分、2.2分であつた。さらに、薬壇式錠剤崩壊度試験器に颗粒10gを封入し、20分間回転させた後、60メッシュ筋で篩過して粉化した微粉体量を求めたところ、それぞれ2.1%、1.9%、2.0%、4.3%であつた。

実施例 1.8

- 29 -

実施例 17 で得た顆粒に対し、外割りでステアリン酸マグネシウムを 1.0 厚量を加えた後、実施例 5 で述べた打錠条件で錠剤を作成した。錠剤物性を表 18 に示す。

表 16

処方名	錠剤硬度	崩壊度	磨損度	備考
1	7.8 Kg	5分	1.9%	—
2	8.0 Kg	> 10	1.7	—
3	7.6 Kg	3	1.8	—
4	3.2 Kg	—	12.3	キャッピング

なお、本明細書中で記載した粉体物性は、次の測定機器により行なわれた。

箇分：柳本製作所製ロータップ式篩振盪機により JIS 標準箇を用い、試料 50 g を 20 分間篩別したときの粒度をいう。また、0.5 ミクロン以下の粒径については、島津遠心沈降式粒度分布測定装置 C P - 50 により、溶媒を水とし、中性洗剤を微量加えた系で測定した。

見掛比容積：細川粉体工学研究所製パウダー・テスター P T - D 型を使用して得た値による。

タッピング見掛比容積：セイシン企業製タッピ

- 31 -

特許昭53-127553(9)

デンサー K Y T - 1000 KC 60 g の粉体を仕込み、平衡状態までタッピングした時の値による (シリンドラー: 200 cc)。

錠剤硬度：木屋式硬度計による (n = 20)。

錠剤崩壊度：J P 日局方による (n = 6)。

白色度：ケント科学研究所製 C - 1 型光電白度計を用い、Red フィルターを使用して得た値による。

重合度：JIS に基づく銅安溶液粘度法による。

錠剤磨損度：薬垣式錠剤磨損度試験機による。

錠剤の場合 20 錠 × 20 分間

顆粒の場合 10 g × 10 分間

4 図面の簡単な説明

実施例 12 における粉体の流出状態の観察に使用したホッパーの形状および大きさを示す説明図である。

代理人弁理士 清水猛

- 32 -

手続補正書

昭和 52 年 11 月 22 日

特許庁長官 船谷善二 殿

1 事件の表示

特許昭 52-41545 号

2 発明の名称

賦形剤

3 補正をする者

事件との関係・特許出願人

(003) 旭化成工業株式会社

4 代理人

東京都港区虎ノ門一丁目 2番 29 号虎ノ門産業ビル 5 階

(6823) 弁理士 清水猛

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6 補正の内容

明細書第 6 頁 12 行の

「留分は 2 ~ 20」を

「留分は 2 ~ 80」

と訂正する。

52-11-22
11/22